

На правах рукописи

Селимян Лиана Самвеловна

**Системный воспалительный ответ и повреждение миокарда
при коронарном шунтировании на работающем сердце и
в условиях искусственного кровообращения
у пациентов низкого риска**

14.01.05.- Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный научно-практический центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, академик РАН **Бокерия Лео Антонович**

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кафедра клинической фармакологии и терапии (специальность «кардиология» -14.01.05).

Гиляров Михаил Юрьевич - доктор медицинских наук, доцент. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы. Заместитель главного врача по терапевтической помощи (специальность «кардиология» - 14.01.05).

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится «06» октября 2017 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный научно-практический центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц - зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный научно-практический центр сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан « » 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

Актуальность проблемы

Несмотря на то, что коронарное шунтирование (КШ) с использованием экстракорпорального кровообращения (On-Pump Coronary Artery Bypass, ONCAB) является проверенной временем операцией, с помощью которой достигается стойкий и эффективный результат, тем не менее, искусственное кровообращение (ИК) представляет собой повышенный риск для больного. ИК вносит свой вклад в развитие системного воспалительного ответа через 3 основных механизма. Во-первых, при применении ИК происходит активация иммунной системы вследствие соприкосновения крови с инородной поверхностью экстракорпорального контура. Во-вторых, из-за пережатия аорты возникают ишемические и реперфузионные повреждения, которые активируют ключевые факторы воспалительного каскада. В-третьих, гипоперфузия внутренних органов, которая может быть при применении ИК, может привести к повреждению слизистого барьера ЖКТ, что способствует транслокации эндотоксина.

В последние годы наблюдается возродившийся интерес к выполнению КШ на работающем сердце (PC) (Off-Pump Coronary Artery Bypass, OPCAB), основная причина которого заключается в возможности избежания применения ИК, выступающего в качестве самостоятельного провоцирующего фактора для развития системного воспалительного ответа (СВО). Несмотря на это, КШ на PC во всем мире количественно уступает КШ в условиях ИК (по литературным данным на них приходится около 25% от общего числа КШ). Казалось бы, что устранение ИК, выступающего в качестве самостоятельного провоцирующего фактора для развития СВО теоретически могло уменьшить и даже в какой-то степени предотвратить многие серьёзные послеоперационные осложнения. Однако анализ литературных данных показал довольно противоречивые результаты. По данным одних

исследователей отмечается менее выраженная воспалительная реакция при КШ на РС. Параллельно с этим, в литературе имеются сообщения о схожей воспалительной реакции при КШ в условиях ИК и на РС.

Диагностика и количественная оценка периперационного повреждения кардиомиоцитов и системного воспалительного ответа довольно сложна. Из имеющихся методов диагностики наибольшей практической ценностью в использовании именно в периперационном периоде обладают неинвазивные методы диагностики. Согласно данным Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Американского Кардиологического Колледжа (ACC) наибольшей чувствительностью и специфичностью для поражений сердца обладают лабораторные методы диагностики. Учитывая тот факт, что традиционные биомаркеры неспецифичны с точки зрения этиологии повреждения миокарда (тропонины I и T, МВ-фракция креатинкиназы), поиск новых биомаркеров в настоящее время представляется весьма перспективным. В последние годы проявился интерес к плазменному протеину А, ассоциированному с беременностью (pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)), в качестве маркера нестабильности атеросклеротической бляшки и прогнозирования исхода у пациентов с острым коронарным синдромом.

В связи с этим большую актуальность представляет изучение данного вопроса при коронарном шунтировании на РС и в условиях ИК. При чем, для минимизирования вклада различных дополнительных факторов в развитии СВО и повреждения миокарда, представляется важным оценить их развитие в раннем послеоперационном периоде у пациентов низкого риска.

Цель исследования

Изучить клиническое и прогностическое значение лабораторных маркеров повреждения миокарда, а также особенности развития системного воспалительного ответа у пациентов с ИБС в раннем послеоперационном периоде при КШ в условиях ИК и КШ на РС.

Задачи исследования

1. Оценить влияние определяющих факторов на повреждение миокарда и системного воспалительного ответа в периоперационном периоде при КШ в условиях ИК и на РС с привлечением в исследование пациентов низкого риска.
2. Изучить и сопоставить динамику клинико-лабораторных показателей системного воспалительного ответа у пациентов низкого риска в периоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК и на работающем сердце.
3. Изучить и сопоставить динамику клинико-лабораторных показателей повреждения миокарда у пациентов низкого риска в периоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК и на РС.
4. Оценить зависимость степени выраженности системного воспалительного ответа и повреждения миокарда от тяжести повреждения сосудистой стенки у пациентов низкого риска в периоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК и на РС.
5. Оценить, в какой степени использование ИК и пережатие аорты при КШ у пациентов невысокого риска вносят свой вклад в развитие системного воспалительного ответа.

Научная новизна

Данная диссертационная работа является одной из первых в отечественной кардиохирургии, посвященной изучению системного воспалительного ответа и повреждения миокарда в раннем периоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК и на РС у пациентов низкого риска. В материале проведен комплексный сравнительный анализ повреждения миокарда и системного воспалительного ответа в раннем периоперационном периоде у пациентов низкого риска после КШ в условиях ИК и КШ на РС. В основу диссертации положен опыт выполнения КШ в условиях ИК и КШ на РС в ФГБУ «ННПЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» Минздрава РФ.

Практическая значимость

Полученные результаты имеют не только фундаментальное, но и вполне прикладное значение, поскольку они обосновывают выбор метода коронарного шунтирования в каждом случае.

Реализация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику отделений ФГБУ «ННПЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» Минздрава РФ. Они могут быть использованы в других кардиохирургических центрах Российской Федерации, а также в блоках кардиореанимации, кардиологических и кардиохирургических многопрофильных стационарах.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ - 4 статьи и 11 тезисов докладов и сообщений.

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях: Ученого Совета ФГБУ «ННПЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ в 2011 - 2017 гг.; XVII, XVIII, XIX, XXI Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов 2011-2016 гг. (г. Москва), XVI, XVII, XVIII, XXI ежегодных сессиях ФГБУ «ННПЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ со Всероссийскими конференциями молодых ученых, 2012-2017 гг. (г. Москва), VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием) 2013 г. (г. Москва).

Объем и структура диссертации

Текст работы занимает 134 машинописных страниц, содержит 11 таблиц и 19 рисунков. Библиографический список включает 197 источников, из которых 29 представлены на русском и 168 – на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование были включены 55 пациентов с ИБС, которые были госпитализированы в ФГБУ «ННПЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ за период с мая по декабрь 2011 года. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении хирургического лечения ИБС и малоинвазивной хирургии и отделении хирургического лечения сочетанных поражений коронарных и периферических артерий.

В зависимости от характера выполненной операции пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам I группы в количестве 29 человек было выполнено КШ на работающем сердце (КШ на РС). Во II

группу были включены 26 пациентов, которым было выполнено КШ в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии (КШ с ИК). Клинический диагноз был поставлен на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Критериями исключения из исследования были наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, повторные операции на сердце, инфаркт миокарда в течение последних 30 дней (ИМ), нестабильная стенокардия, низкий сердечный выброс ($ФВ < 35\%$), заболевания абдоминального отдела аорты и ее висцеральных ветвей, кардиоваскулярные вмешательства в течение последних 3 месяцев, аневризма ЛЖ, наличие клапанной патологии, требующей хирургической коррекции.

Острое повреждение почек (ОПП) было диагностировано при увеличении сывороточного креатинина $\geq 50\%$ или более $26,4 \text{ мкмоль/л}$ относительно базового значения в течение первых 48 часов после операции.

Поправочный коэффициент (ПК) вычислялся в соответствии со следующей формулой: $IgM(G) \text{ (до операции)} - IgM(G) \text{ (в данный момент времени)} \backslash IgM(G) \text{ (до операции)}$; $Ht \text{ (до операции)} - Ht \text{ (в данный момент времени)} \backslash Ht \text{ (до операции)}$.

Значения полученных параметров были скорректированы относительно гемодилюции с использованием следующей формулы: (скорректированное значение) $T_x = (\text{наблюдаемое значение}) T_x \times IgG(T_o) \backslash IgG(T_x)$.

При выписке из клиники была проведена оценка динамики клинико-функционального статуса и лабораторных маркеров. В качестве конечных точек оценивали смерть и нелетальные осложнения в раннем послеоперационном периоде (острая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, неврологические осложнения, нарушения ритма сердца и т. д.).

При обследовании пациентов был использован комплекс лабораторных тестов, включающий исследование показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы. Забор крови у пациентов проводился до операции, на первые, третьи и седьмые сутки после операции (у пациентов с осложненным послеоперационным периодом также в динамике на 14-ые сутки) с 8:30 до 9:30. Все образцы были тестированы в течение 3 часов после взятия.

1. Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст пациентов в I группе составил 58 ± 6 лет, во II группе - 55 ± 8 лет ($p > 0,05$). Большинство пациентов в обеих группах составляли лица мужского пола: 24\5 в I группе и 22\4 во II ($p > 0,05$). Средняя прогнозируемая операционная летальность по системе EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) составлял $1,73 \pm 1,1$ % ($p > 0,05$). У значительного количества пациентов I и II групп была диагностирована II А стадия по классификации Стражеско - Василенко и III ФК по NYHA ($p > 0,05$). Большинство пациентов в обеих группах относились к III ФК стенокардии напряжения по CCS ($p > 0,05$). Количество пациентов, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, составило 16/29 и 12/26 в I и II группах соответственно ($p > 0,05$). Причем, повторные ИМ имели 6/16 из I группы и 4/12 из II группы ($p > 0,05$). У 9/29 и 5/26 в I и II группах соответственно имелись гемодинамически значимые

атеросклеротические поражения нескольких сосудистых бассейнов ($p>0,05$). В I группе 5/29, II группе 4/26 проводилась ТЛБАП со стентированием ($p>0,05$). Пациенты с сахарным диабетом до операции получали медикаментозную и диетотерапию. Инсулин до операции никому не назначался. По данным коронарографии гемодинамически значимое трехсосудистое поражение имели 12/29 и 11/26 в I и II группах соответственно ($p>0,05$). Поражение ствола ЛКА $> 50\%$ имели 4/29 и 2/26 в I и II группах соответственно ($p>0,05$). Таким образом, у всех пациентов были выявлены клинические проявления ИБС. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу и клинικο-диагностическим параметрам.

2. Общая характеристика оперативных вмешательств и раннего послеоперационного периода после реваскуляризации миокарда в условиях ИК и на работающем сердце

Индекс реваскуляризации в I и во II группах составил $3,1\pm0,8$ и $2,9\pm0,5$ соответственно ($p>0,05$). Средняя продолжительность операции при КШ на работающем сердце была значительно меньше, чем при КШ в условиях ИК и составляла $5,4\pm1$ и $6,1\pm1,1$ ч. в I и II группах соответственно ($p<0,05$). Продолжительность пережатия аорты во II группе составила 53 ± 15 мин. У 8/26 пациентов из II группы синусовый ритм восстановился путем дефибрилляции ($p<0,05$).

3. Общая характеристика послеоперационного периода

Продолжительность времени искусственной вентиляции легких была значительно выше во II группе при сравнении с I и составляла 7(5;9) и 17(10;19) ч. в I и II группах соответственно ($p<0,001$). Потребность в кардиотонической поддержке, также была значительно выше во II группе при сравнении с I и составляла 1(0,5;1) и 2(1;3) дня в

I и II группах соответственно ($p < 0,001$). Нелетальные осложнения в послеоперационном периоде представлены в таблице 1.

Таблица 1. Нелетальные осложнения в послеоперационном периоде у пациентов после коронарного шунтирования (КШ) через срединную стернотомию на работающем сердце (РС) и в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Осложнение	КШ на РС (n= 29)	КШ с ИК (n= 26)
Острая сердечная недостаточность (n, %)	-	2 (8%)
Дыхательная недостаточность (n, %)	-	2 (8%)
Пневмония (n, %)	-	2 (8%)
Плеврит (n, %)	5 (17%)	3 (12%)
Тромбоз ВЯВ (n, %)	4 (14%)*	-
Постгипоксическая энцефалопатия (n, %)	-	1 (4%)
Нарушения ритма сердца (n, %)	-	2 (8%)
Диастаз раны (n, %)	3 (10%)	3 (12%)

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении I группы со II-ой.

Все пациенты в послеоперационном периоде, начиная с 1-ых по 5-7 сутки получали нефракционированный гепарин в суточной дозе 15000-20000 ЕД в зависимости от состояния гемостаза и массы тела. Медианы общей кровопотери в течение первых 24 ч. составили в I группе 400 (300; 500) мл, во II группе – 550(350;700) мл ($p>0,05$). В послеоперационном периоде внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) для интенсивной терапии сердечной недостаточности никому из пациентов не понадобилась. Интенсивная терапия по поводу ОПН с использованием гемодиализа не проводилась.

4.Динамика лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде у пациентов I и II групп

Для контроля за периоперационным повреждением миокарда в динамике были исследованы сТnI (сердечный тропонин I), КК-MB (MB-фракция креатинкиназы) и PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A).

Начальные значения сТnI у всех пациентов были в пределах менее 0,2 нг/мл. На первые сутки после операции медианы сТnI с интерквартильными размахами составили 3(1; 5) нг/мл и 6(2; 15) нг/мл в I и II группах соответственно ($p<0,05$). Дальнейшая динамика концентрации сТnI составила на третьи сутки 1,8 (0,4; 3) нг/мл и 1,5 (1; 4) нг/мл, на седьмые – $<0,2$ нг/мл и 0,3 (0,2; 0,6) нг/мл в I и II группах соответственно($p>0,05$). Начальные значения КК-MB у всех пациентов в обеих группах были в пределах менее 0,5 нг/мл. На первые сутки после операции медиана КК-MB с интерквартильными размахами в I группе (13 (12; 19) нг/мл) по сравнению со II-ой (18 (12;29) нг/мл) была ниже, однако данная разница была статистически незначимой, вероятно потому, что 1 сутки после операции уже соответствуют спаду

активности данного фермента в плазме. Дальнейшая динамика КК-МВ составила на третьи сутки 5,5 (3; 8) нг/мл и 6 (4; 8) нг/мл, на седьмые – 1,1(0,4; 3), 4 (2; 4,2) нг/мл в I и II группах соответственно ($p>0,05$). Несмотря на наличие изменений уровней сTnI и КК-МВ у всех пациентов после проведенного хирургического вмешательства, не отмечалось динамики уровня показателя RAPP-A.

Начальные значения ИЛ-6 (интерлейкин-6) у всех пациентов были в пределах менее 2 пг/мл. На первые сутки после операции медианы ИЛ-6 с интерквартильными размахами составили 37(12; 62) нг/мл и 40 (24; 52) нг/мл в I и II группах соответственно ($p>0,05$). Дальнейшая динамика концентрации ИЛ-6 составила на третьи сутки 17(14; 44) нг/мл и 21 (9; 60) нг/мл, на седьмые – 8(6;12) и 11 (8; 45) нг/мл в I и II группах соответственно($p>0,05$). Исходно медиана дооперационных значений вч-СРБ (высокочувствительный С-реактивный белок) у пациентов I группы составляла 2,3 (1,2; 6) мг/л, во II – 2,8 (0,8; 5,7) мг/л ($p>0,05$). На первые сутки после операции мы наблюдали резкий прирост данного показателя в обеих группах до 95 (80; 138) мг/л и 100(55; 142) мг/л в I и во II группах соответственно ($p>0,05$). Значения вч-СРБ на третьи сутки после операции в I группе составили 82 (52;116) мг/л, во II группе – 85(51; 122) мг/л ($p>0,05$). К седьмым суткам мы наблюдали более плавное снижение данного показателя во II группе до 65 (30; 130) мг/л. В I группе медиана вч-СРБ составляла 45 (26; 70) мг/л. Однако разница по показателю вч-СРБ между группами была статистически незначимой ($p>0,05$). Начальные значения ЛСБ (липополисахарид-связывающий белок) у всех пациентов в обеих группах были в пределах менее 7 мг/мл. На первые сутки после операции медиана ЛСБ с интерквартильными размахами в I группе (19 (15; 25) мг/мл) по сравнению со II-ой (17 (13;23) мг/мл) была выше,

однако данная разница была статистически незначимой ($p>0,05$). Дальнейшая динамика ЛСБ составила на третьи сутки 21 (16; 25) мг/мл и 20 (12; 23) мг/мл. На седьмые сутки значения ЛСБ были несколько выше во II группе 14 (12; 24) мг/мл. В I группе значение ЛСБ составило 12 (10; 17) мг/мл. Однако данная разница была статистически незначимой ($p>0,05$). Дооперационные значения лейкоцитов у пациентов I группы составляли $7,2(6,4; 8) \cdot 10^9$ клеток/л, во II группе — $6,4 (5,8; 8,3) \cdot 10^9$ клеток/л ($p>0,05$). На первые сутки после операции мы наблюдали резкий прирост данного показателя в обеих группах до $12,9 (10; 17) \cdot 10^9$ клеток/л и $14,7 (12; 19) \cdot 10^9$ клеток/л в I и II группах соответственно ($p>0,05$). На 3-и сутки после операции в I группе данный показатель составил $12 (8,4; 16,2) \cdot 10^9$ клеток/л, во II группе — $12,3 (10,2; 16,9) \cdot 10^9$ клеток/л ($p>0,05$). К 7-ым суткам количество лейкоцитов в I группе составило $9,9 (7,7; 11,8) \cdot 10^9$ клеток/л, во II группе — $11 (8,4; 14) \cdot 10^9$ клеток/л ($p>0,05$). Исходно медиана дооперационных значений фибриногена у пациентов I группы составляла 360 (276; 414) мг/дл, во II – 283 (244; 343) мг/дл ($p>0,05$). На первые сутки после операции мы наблюдали прирост данного показателя в обеих группах до 459 (372; 511) мг/дл и 368 (300; 497) мг/дл в I и во II группах соответственно ($p>0,05$). Значения фибриногена на третьи сутки после операции статистически значимо отличались между группами и составляли в I группе 662 (504; 800) мг/дл, во II группе – 484 (356; 573) мг/дл ($p=0,02$). К седьмым суткам мы наблюдали незначительный прирост данного показателя в I группе (690 (556; 830) мг/дл), и более выраженный прирост значений во II группе (556 (432; 811) мг/дл). Уже на седьмые сутки после операции мы не выявили статистически значимой разницы между группами ($p>0,05$). Начальные средние значения количества тромбоцитов у всех пациентов были в пределах 230 тыс/мл. На первые сутки после

операции средние значения количества тромбоцитов составили 211 ± 46 и 177 ± 40 тыс/мл в I и II группах соответственно ($p < 0,03$). Дальнейшая динамика на третьи сутки после операции была следующей: 244 ± 70 и 203 ± 55 тыс/мл в I и II группах соответственно ($p < 0,01$). На седьмые сутки – 334 ± 77 и 244 ± 52 тыс/мл в I и II группах соответственно ($p = 0,03$).

Для оценки гемодилюции в качестве её показателей были исследованы, во-первых, периферический гематокрит (Ht). Во-вторых, для уточнения возможного влияния гемодилюции на количественные значения лабораторных показателей были исследованы так же общий иммуноглобулин G (IgG) и общий иммуноглобулин M (IgM). В нашем исследовании дооперационные значения Ht колебались в пределах 40 ± 4 % в I группе и 41 ± 4 % во II группе ($p > 0,05$). На 1 сутки после операции мы наблюдали резкое уменьшение величины Ht относительно дооперационных значений до 29 ± 5 % и 28 ± 5 % в I и во II группах соответственно ($p < 0,001$). В дальнейшем в I группе на 3 и 7 сутки величина Ht постепенно увеличивалась, достигая до 32 ± 4 % и 33 ± 4 % соответственно ($p < 0,001$). Во II группе динамика величины гематокрита на 3-и и 7-ые сутки была менее выраженной относительно значений на 1 сутки. Величина гематокрита на всех этапах сравнения статистически незначительно отличалась между двумя группами ($p > 0,05$). Анализ динамики общего IgM выявил следующие изменения. Исходно значения IgM в I и во II группах составляли $1,1 \pm 0,7$ и $1 \pm 0,4$ г/л соответственно ($p > 0,05$). На 1-ые сутки после операции мы наблюдали статистически значимое уменьшение количественных значений IgM относительно их дооперационных как в I, так и во II группах – $0,7 \pm 0,4$ и $0,7 \pm 0,3$ г/л соответственно ($p < 0,001$). В дальнейшем, начиная с 3-их суток, отмечалось прогрессирующее

увеличение уровня IgM: $0,96 \pm 0,6$ и $0,8 \pm 0,4$ г/л на 3 сутки и $1,4 \pm 0,7$ и $1,4 \pm 0,6$ г/л на 7-ые сутки в I и II группах. Значения IgM на 7 сутки статистически значимо отличались от значений как на 1(3) сутки, так и до операции ($p < 0,01$). На всех этапах сравнения мы не выявили статистически значимого различия между двумя группами ($p > 0,05$). Значения IgG до операции составляли $11,3 \pm 2,4$ и 12 ± 4 г/л в I и во II группах. На 1 сутки после операции также мы наблюдали статистически значимое уменьшение количественных значений IgG как в I, так и во II группах: $7,8 \pm 1,7$ и $7,5 \pm 1,7$ г/л соответственно ($p < 0,001$). На 3 сутки после операции среднее значение IgG несколько увеличилось и составило в I группе $9,4 \pm 2$, во II - $8,8 \pm 4$ г/л ($p < 0,01$ при сравнении со значениями на 1 сутки после операции). Средние значения IgG на 7 сутки после операции составляли $9,5 \pm 2,6$ и $9,5 \pm 4$ г/л соответственно I и II группам ($p < 0,01$ при сравнении со значениями на 1 сутки после операции и дооперационными значениями). Межгрупповое различие по значениям IgG было статистически незначительным ($p > 0,05$).

Для сравнения показателей между собой и в динамике послеоперационного периода были дополнительно рассчитаны так же поправочные коэффициенты (ПК). ПК Ht, IgM и IgG на 1-ые сутки после операции не отличались между собой и составляли в I группе по $0,3 \pm 0,1$ ($p > 0,05$), а во II – $0,3 \pm 0,1$; по $0,3 \pm 0,2$ для Ig M и IgG . В дальнейшем, начиная с 3-их суток после операции, наблюдалось резкое уменьшение значений ПК(IgM) как в I, так и во II группах до $0,1 \pm 0,3$ и $0,2 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,01$). На 7 сутки ПК(IgM) составляли - $0,3 \pm 0,4$ в I группе, $-0,3 \pm 0,5$ во II ($p < 0,01$). ПК(Ht) и ПК(IgG) на 3-и сутки после операции в I группе составили $0,2 \pm 0,1$ и $0,3 \pm 0,1$ соответственно ($p < 0,01$). К 7-ым суткам значения ПК(Ht) и ПК(IgG) в

I группе стали одинаковыми и составили по $0,2 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). Во II группе средние значения ПК(Ht) на 3-и и 7-ые сутки после операции оставались такими же, как и на 1-ые сутки, т. е по $0,3 \pm 0,1$. Средние значения ПК (IgG) на 3-и и 7 сутки во II группе составляли $0,4 \pm 0,3$ и $0,2 \pm 0,2$. Межгрупповой разницы между значениями поправочных коэффициентов мы не выявили. Таким образом, в нашем исследовании мы наблюдали статистически значимое ($p < 0,001$) понижение концентрации как IgM, так и IgG на первые сутки после операции, что совпадало с таким же уменьшением со стороны величины периферического гематокрита (уменьшение значений относительно дооперационных на 30%).

Исходя из этого, была предпринята попытка проанализировать ряд показателей с учетом данного аспекта. После коррекции была обнаружена статистически значимая умеренная зависимость между максимальными значениями ИЛ-6 и сывороточного креатинина ($r = 0,5$; $p < 0,01$).

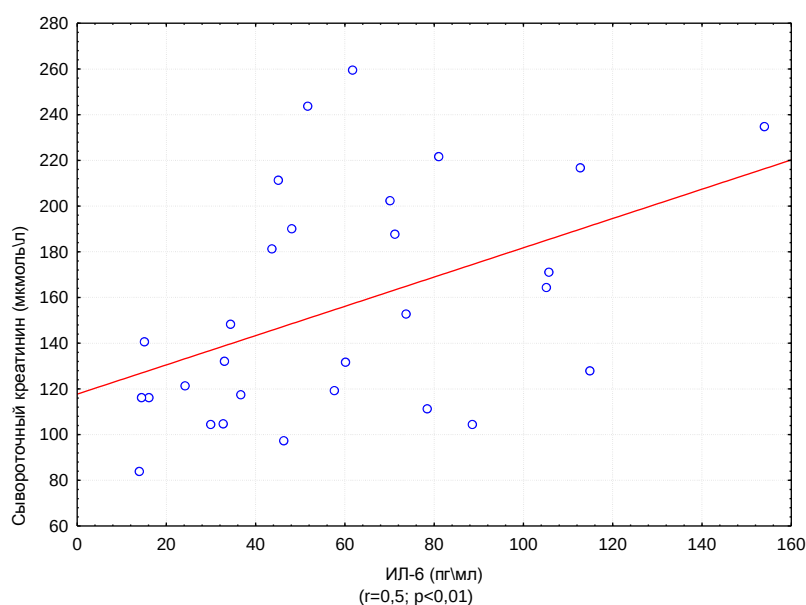


Рисунок 1. Корреляционная связь между сывороточными значениями креатинина и ИЛ-6.

В связи с этим, мы посчитали целесообразным разделить и проанализировать пациентов относительно системного воспалительного ответа на две группы: с наличием послеоперационной почечной дисфункции и без неё. Значения ИЛ-6 и сТnI статистически значимо были выше у пациентов с ОПП. К сожалению, не было выявлено связи между уровнем PAPP-A и ИЛ-6 по группам с проявлениями острого почечного повреждения и почечной недостаточности. Следует отметить, что средний возраст у пациентов выше также в группе пациентов с ОПП ($p < 0,03$). У всех пациентов с исходными ХБП послеоперационный период осложнился ОПП.

При анализе выпадающих значений сТnI у двух пациентов из II группы его значения на первые сутки составили 185 нг/мл и 162 нг/мл, что было обусловлено развитием острого инфаркта миокарда и ОПП II степени в раннем послеоперационном периоде (диагноз ОИМ был поставлен на основании коронарошунтографии и типичных изменений на ЭКГ). Первому пациенту было проведено экстренное стентирование ПМЖВ, а второму – рестернотомия с АКШ ПКА. Дальнейшая динамика сТnI у данных пациентов составила 47,9 нг/мл и 14,4 нг/мл; 8,5 нг/мл и 0,75 нг/мл; 0,69 нг/мл и $< 0,2$ нг/мл на третьи, седьмые и четырнадцатые сутки после операции. Послеоперационный период у данных пациентов дополнительно осложнился развитием двухсторонней пневмонии у первого, и двухстороннего плеврита, требующего пункции плевральной полости, у второго пациента. При анализе выпадающих значений сТnI у одной пациентки из II группы его значение на первые сутки составило 34,4 нг/мл. Ранний послеоперационный период у данной пациентки протекал с явлениями ОПП I степени и острой систолической сердечной недостаточности, требующей кардиотонической поддержки в течение 2 суток. К седьмым

суткам значения сТnI составили $<0,2$ нг/мл. Ранний послеоперационный период у одного пациента из II группы на шестые сутки после операции осложнился развитием острой спаечной тонкокишечной непроходимости, сопровождающейся выраженным воспалительным ответом с ОПП II стадии. Данным обстоятельством объясняется более медленная элиминация сТnI, значение которого на седьмые сутки составило 0,34 нг/мл.

Выводы

1. В периоперационном периоде у пациентов низкого риска при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце не отмечалась статистически значимая разница в динамике маркеров воспаления (ИЛ-6, ЛСБ, вч-СРБ);
2. На первые сутки после операции медианы сТnI с интерквартильными размахами составили 3(1; 5) нг/мл и 6(2; 15) нг/мл в I и II группах соответственно ($p<0,05$). Дальнейшая динамика концентрации сТnI составила на третьи сутки 1,8 (0,4; 3) нг/мл и 1,5 (1; 4) нг/мл, на седьмые – $<0,2$ нг/мл и 0,3 (0,2; 0,6) нг/мл в I и II группах соответственно ($p>0,05$). Таким образом, у пациентов, оперированных в условиях ИК, в отличие от пациентов, оперированных на работающем сердце, в раннем послеоперационном периоде наблюдается реперфузионное повреждение миокарда, проявляющееся транзиторным нарушением сократительной функции миокарда, которое сопровождается большим повышением уровня тропонина I;
3. У пациентов низкого риска при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце не наблюдалась периоперационная динамика плазменного протеина А, таким образом, степень повреждения миокарда и системного

воспалительного ответа при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце у пациентов низкого риска не зависят от степени повреждения сосудистой стенки;

4. Пусковым фактором для развития системной воспалительной реакции при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце у пациентов низкого риска является хирургическая травма. Влияние ИК и пережатия аорты на острую фазу воспаления менее значительно.

Практические рекомендации:

1. Поскольку при КШ на РС в раннем послеоперационном периоде наблюдается менее выраженное периоперационное повреждение миокарда, данный метод можно рекомендовать в качестве альтернативы у пациентов с исходно сниженной насосной функцией сердца.
2. Концентрация плазменных компонентов иммуноглобулинов в единице объема крови в раннем периоперационном периоде во многом определяется состоянием гидратации организма, таким образом, необходимо провести коррекцию лабораторных показателей относительно гемодилюции в раннем периоперационном периоде, особенно у пациентов высокого риска для своевременной диагностики серьезных послеоперационных осложнений и своевременного их предотвращения.
3. В раннем послеоперационном периоде степень гемодилюции можно определить, ориентируясь на до - и послеоперационные данные IgM, IgG и Ht с учетом кровопотери.
4. До 3 суток IgM является предпочтительным маркером гемодилюции

5. Постоперационное острое повреждение почек является косвенным показателем степени выраженности острого воспалительного ответа организма на хирургическую травму. Таким образом, для оценки выраженности системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде после КШ на РС и в условиях ИК наряду с традиционными маркерами воспаления (ИЛ-6, ЛСБ, вч-СРБ) целесообразно оценить так же наличие постоперационного острого повреждения почек.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Самуилова Д.Ш., Селимян Л.С. Системный воспалительно-коагуляционный ответ после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях ИК. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*.2011; 12(6): 147.
2. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Сигаев И.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С. Динамика ряда показателей гемостаза после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»* 2012; 13(3): 128.
3. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Сигаев И.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С. Повреждение миокарда и системный воспалительный ответ после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*.2012; 13(3): 132.
4. Мерзляков В. Ю., Селимян Л.С. Оценка и прогностическое значение повреждения миокарда при операциях на открытом сердце.

Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2012; 13(3): 19-26.

5. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Системный воспалительный ответ после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2012; 13(6): 152.

6. Селимян Л.С., Ключников И.В., Самуилова Д.Ш., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Лабораторная оценка состояния воспаления и коагуляции у пациентов в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2013; 14(3): 114.

7. Селимян Л. С. Иммуноглобулины М и G в качестве показателей гемодилуции в раннем послеоперационном периоде у пациентов после коронарного шунтирования на работающем сердце. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2013; 14(3): 180.

8. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Иммуноглобулин М и иммуноглобулин G в качестве индикаторов гемодилуции в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце. *Материалы конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии»*. 2013:367.

9. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Сигаев И.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С. Периоперационная динамика тропонина I и интерлейкина-6 после коронарного шунтирования на работающем

сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2013; 14(6): 66.

10. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Скопин А.И. Плазменный протеин А: имеет ли диагностическую и прогностическую ценность при коронарном шунтировании? *Научно-практический журнал «Клиническая физиология кровообращения»*. -2013;(4): 39-47.

11. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Абаджян М.Ф., Меликулов А.А., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Периоперационная динамика маркеров повреждения миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2014; 15(3): 40.

12. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С., Абаджян М.Ф., Рахимов А.А., Казарян А.В. Системный воспалительный ответ и повреждение миокарда при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Научно-практический журнал «Клиническая физиология кровообращения»*. 2014; (1): 52-59.

13. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Сигаев И.Ю. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Научно-практический*

журнал «Клиническая физиология кровообращения». 2017; 14 (1): 21-30.

14. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Динамика маркеров системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2017; 18(3): 158.

15. Селимян Л.С., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2017; 18(3): 158.

Подписано в печать:

Тираж: 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии «Реглет»

Г. Москва, Ленинский проспект д. 74.

(495)790-47-77 www.reglet.ru